

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-107565

(43)公開日 平成 6 年(1994) 4 月19日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34	B	7433-4C		
9/00	F	7329-4C		
9/107	A	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全 10 頁)

(21)出願番号	特願平5-192586	(71)出願人	390014535 新技術事業団 東京都千代田区永田町 2 丁目 5 番 2 号
(22)出願日	平成 5 年(1993) 8 月 3 日	(72)発明者	横山 昌幸 千葉県松戸市新松戸 3-170 M B S ハイ ツ B-201
(31)優先権主張番号	特願平4-217044	(72)発明者	桜井 靖久 東京都杉並区永福 3-17-6
(32)優先日	平 4 (1992) 8 月14日	(72)発明者	岡野 光夫 千葉縣市川市国府台 6-12-12
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(72)発明者	片岡 一則 千葉県柏市大室1083-4 柏ビレジ141-9
		(74)代理人	弁理士 平木 祐輔

(54)【発明の名称】 物理吸着型高分子ミセル医薬

(57)【要約】

【構成】 親水性セグメントと疎水性セグメントとを有するブロック共重合体から成る薬物担持用担体、該薬物担持用担体に疎水性薬物を物理的処理により担持させた高分子ミセル型医薬及び薬物担持用担体に疎水性薬物を担持させる方法。

【効果】 本発明のブロック共重合体から成る薬物担持用担体は、安定な高分子ミセル構造を形成し、その内核に極めて効率的に疎水性の薬物を物理的吸着により取り込むことができた。取り込まれた薬物は血清存在下においてもミセル内に安定に保持されていることがわかった。また、これにより疎水性が大きい水溶液に乏しく生体への投与が困難であった薬物を高分子ミセル医薬の形として投与することができる。

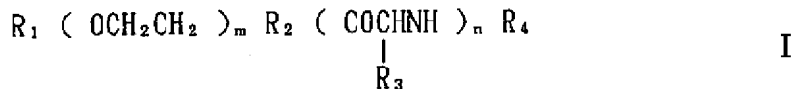
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性セグメントと疎水性セグメントとを有するブロック共重合体から成る薬物担持用担体。

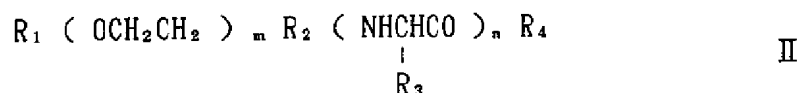
【請求項2】 親水性セグメントがポリエチレンオキシドである請求項1記載の薬物担持用担体。

【請求項3】 疎水性セグメントが疎水性ポリアミノ酸である請求項1記載の薬物担持用担体。

【請求項4】 疎水性ポリアミノ酸がポリ(β-ベンジル L-アスパルテート)である請求項3記載の薬物担



## 【化2】



〔式中、 $R_1$  はH又はアルキル基、 $R_2$  はNH、CO、 $R_6$  (C $H_2$ ) $_q$   $R_7$  ( $R_6$ はOCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH 又はCOOを示し、 $R_7$  はNH又はCOを示し、 $q$  は1～6を示す)、 $R_3$  はH、アルキル基、 $CH_2C_6H_5$ 、 $(CH_2)_p$  COOR $_5$ 又は $(CH_2)_p$  CONHR $_5$  ( $p$ は1又は2、 $R_5$ はアルキル基、ベンジル置換アルキル基又はベンジル基を示す、なお、アルキル基の炭素数は1～20である)、 $R_4$ は、H、OH又はその末端にCO、NH、Oの何れかを有するアルキル基、 $m$  は4～2500、 $n$  は2～300をそれぞれ示す〕

【請求項8】 疎水性薬物を請求項1乃至7のいずれかの項記載のブロック共重合体から成る薬物担持用担体に物理的に担持させた高分子ミセル型医薬。

【請求項9】 疎水性薬物と請求項1乃至7のいずれか記載の薬物担持用担体とを加温処理、超音波照射処理又は有機溶媒処理することにより前記薬物担持用担体からなる高分子ミセル内に疎水性薬物を物理的に担持させることを特徴とする疎水性薬物の前記薬物担持用担体への担持方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、親水性セグメントと疎水性セグメントとを有し疎水性薬物を物理的に結合させる薬物担持用担体、およびその担体に疎水性薬物を物理的に結合させた高分子ミセル型医薬に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】疎水性の薬物を共有結合にてブロック共重合体に化学的に結合させ、高分子ミセル型医薬とする試みは成され、本発明者らにより特願平1-116082号として特許出願されている。この高分子ミセル型医薬は疎水性の薬物の投与手段としてきわめて優れたものであるが、その製法が疎水性の薬物とブロック共重合体とを化学的に結合させるものであるため、両者に結合のための官能基が必要となり両者の組み合わせが限定される難点

持用担体。

【請求項5】 親水性セグメントがポリエチレンオキシドであり、疎水性セグメントが疎水性ポリアミノ酸である請求項1記載の薬物担持用担体。

【請求項6】 ブロック共重合体がA B型ブロック共重合体から成る請求項1記載の薬物担持用担体。

【請求項7】 ブロック共重合体が下記式I又は式IIで表される請求項1記載の薬物担持用担体。

## 【化1】

I

がある。

【0003】しかし、物理的に疎水性薬物を結合することによって高分子ミセルの内核に封入する例、及びこのための薬物担持用担体については未だ開発されていない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、化学結合同型の高分子ミセル型医薬の持つ上記難点を解消し得る物理結合同型高分子ミセル型医薬の開発を試み、鋭意開発研究を行った。その結果、親水性セグメントと疎水性セグメントとを有するブロック共重合体から成る薬物担持用担体から高分子ミセルを形成させ、この疎水性の内核に疎水性の薬物を物理的に吸着させることにより疎水性の薬物とブロック共重合体との組み合わせの範囲の広い高分子ミセル型医薬を得ることに成功し、本発明を完成するにいたった。そして、本発明者らが開発した薬物担持システムは多彩な疎水性薬物を容易に高分子ミセルに封入できるものである。

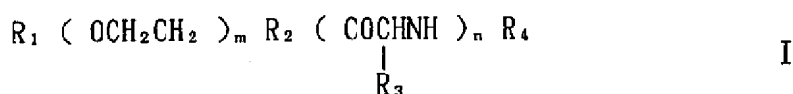
## 【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、

(1) 親水性セグメントと疎水性セグメントとを有するブロック共重合体から成る薬物担持用担体、(2) 親水性セグメントがポリエチレンオキシドである(1)記載の薬物担持用担体、(3) 疎水性セグメントが疎水性ポリアミノ酸である(1)記載の薬物担持用担体、(4) 疎水性ポリアミノ酸がポリ(β-ベンジル L-アスパルテート)である(3)記載の薬物担持用担体、(5) 親水性セグメントがポリエチレンオキシドであり、疎水性セグメントが疎水性ポリアミノ酸である(1)記載の薬物担持用担体、(6) ブロック共重合体がA B型ブロック共重合体から成る(1)記載の薬物担持用担体、(7) ブロック共重合体が下記式I又は式IIで表される(1)記載の薬物担持用担体、

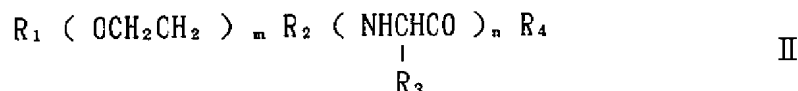
## 【0006】

【化3】



【0007】

【化4】



【0008】〔式中、 $R_1$  はH又はアルキル基、 $R_2$  はNH、CO、 $R_6(CH_2)_q$  ( $R_6$ はOCO、CONH、NHCO、NHCOO、NHC ONH、CONH 又は COOを示し、 $R_7$  はNH又は CO を示し、 $q$  は1～6を示す)、 $R_3$  はH、アルキル基、 $CH_2C_6H_5$ 、 $(CH_2)_pCOOR_6$ 又は $(CH_2)_pCONHR_6$  ( $p$ は1又は2、 $R_6$  はアルキル基、ベンジル置換アルキル基又はベンジル基を示す、なお、アルキル基の炭素数は1～20である)、 $R_4$ は、H、OH又はその末端にCO、NH、O の何れかを有するアルキル基、 $m$  は4～2500、 $n$  は2～300 をそれぞれ示す〕

(8) 疎水性薬物を(1)乃至(7)のいずれかの項記載のブロック共重合体から成る薬物担持用担体に物理的に担持させた高分子ミセル型医薬、(9) 疎水性薬物と(1)乃至(7)のいずれか記載の薬物担持用担体とを加温処理、超音波照射処理又は有機溶媒処理することにより前記薬物担持用担体からなる高分子ミセル内に疎水性薬物を物理的に担持させることを特徴とする疎水性薬物の前記薬物担持用担体への担持方法、に関する。

【0009】以下、本発明を詳細に説明する。本発明における親水性のセグメントとしては、例えばポリエチレンオキシド、ポリアルキレンオキシド、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリリシン、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリメタクリルアミド、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリアミノ酸あるいはこれらの誘導体由来のセグメントが挙げられる。

【0010】疎水性セグメントとしては、例えばポリ( $\beta$ -ベンジル-L-アスパルテート)、ポリ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート)、ポリ( $\beta$ -置換-アスパルテート)、ポリ( $\gamma$ -置換-グルタメート)、ポリ(L-ロイシン)、ポリ(L-バリン)、ポリ(L-フェニルアラニン)、疎水性ポリアミノ酸、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸アミド、ポリアクリル酸アミド、ポリアミド、ポリエステル、ポリアルキレンオキシド、疎水性のポリオレフィンが挙げられる。

【0011】本発明の親水性セグメントと疎水性セグメントとを有するブロック共重合体からなる化合物の例としては、次のものが挙げられる。ポリエチレンオキシド-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリエチレンオキ

シド-ポリブタジエンブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリプロピレンブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ( $\beta$ -ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ( $\gamma$ -ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリエチレンオキシド-ポリ(バリン)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリブタジエンブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリプロピレンブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ( $\beta$ -ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ( $\gamma$ -ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリアクリル酸-ポリ(バリン)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリブタジエンブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ( $\beta$ -ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ( $\gamma$ -ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリメタクリル酸-ポリ(バリン)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリブタジエンブ

ロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリプロピレンブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(β-ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(γ-ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)-ポリ(バリン)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリブタジエンブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリプロピレンブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリ(β-ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(γ-ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(アスパラギン酸)-ポリ(バリン)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリスチレンブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリブタジエンブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリイソプレンブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリプロピレンブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリエチレンブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(β-ベンジルアスパルテート)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ

(γ-ベンジルグルタメート)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(アラニン)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(フェニルアラニン)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(ロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(イソロイシン)ブロックコポリマー、ポリ(グルタミン酸)-ポリ(バリン)ブロックコポリマー。

【0012】更に、高分子ミセルの疎水性の内核に物理的に結合させる薬物としては、特に限定はないが、例えばアドリアマイシン、ダウノマイシン、メソトレキセート、マイトマイシンC等の抗ガン剤、インドメタシン等の鎮痛消炎剤、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、アレルギー用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、代謝性医薬品、抗生物質、化学療法剤等の薬物が挙げられる。

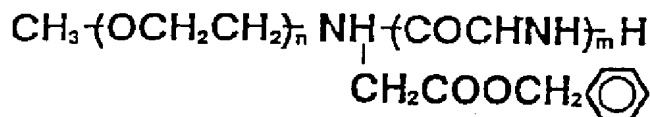
【0013】本発明における疎水性薬物を前記薬物担持用担体からなる高分子ミセル内に担持させるための物理的手段としては、加温処理、超音波照射処理、有機溶媒処理等が挙げられ、これらは単独あるいは組み合わせて用いられる。そして、加温処理は30℃～100℃の範囲で10分から24時間行う。超音波照射処理は1W～200Wの範囲で1秒から2時間行う。有機溶媒処理においては、有機溶媒としてDMF、DMSO、ジオキサン、クロロホルム、n-ヘキサン、トルエン、塩化メチレン等を水なしで用いるか、水に対して0.01v/v%以上添加する。

【0014】以下に、ポリエチレンオキシド誘導体由来の親水性セグメントとポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)の疎水性セグメントから成るAB型のブロック共重合体に、抗ガン剤のアドリアマイシン、鎮痛消炎剤のインドメタシン及び疎水性薬物のモデル物質のビレンを封入させた例をとり、本発明を具体的に説明する。

【0015】次式III：

【0016】

【化5】



III

【0017】は、ポリエチレンオキシドとポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)から成るポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)ブロックコポリマーで、それぞれ親水性、疎水性である。尚、式IIIで示される化合物は、式Iで示される化合物のうちR<sub>1</sub>がメチル基、R<sub>2</sub>がNH、R<sub>3</sub>がCH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>及びR<sub>4</sub>がHで表される化合物である。

【0018】このブロックコポリマーは、β-ベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸無水物を、片末

端アミノ基のポリエチレンオキシド(分子量200-25000)を開始剤として重合させることにより合成される。このポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)ブロックコポリマーにおけるポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)部分の分子量は205から62000まで可変である。このブロックコポリマーはそのセグメントの鎖長比を適切に選択することにより、ポリエチレンオキシド部分を外殻に、ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)部分を内核にした高分子ミセル

を形成する。この高分子ミセルに疎水性のビレン、アドリアマイシン又はインドメタシンを加熱、超音波照射、あるいは有機溶媒処理により安定に封入することができる。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明のブロック共重合体から成る薬物担持用担体は安定な高分子ミセル構造を形成しその内核に極めて効率的に疎水性の薬物を物理的吸着により取り込むことができた。また、これにより疎水性が大きいため水溶液に乏しく生体への投与が困難であった薬物を高分子ミセル医薬の形として投与することができる。

【0020】さらに、本発明は化学結合のための官能基が必要でないことから疎水性薬物と高分子ミセルの多彩な組み合わせが可能となる。

#### 【0021】

【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明する。但し、これら実施例は本発明の技術的範囲を限定す

表1 ポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル L-アスパルテート) ブロックコポリマー及びミセルの性質

サンプル	PEO wt(%) <sup>a</sup>	Mn <sup>a</sup>	nPEO	nPBLA <sup>a</sup>	粒径(nm) <sup>b</sup>	CMC(mg/L)
A-5-10	73.0	7000	110	9.0	18	10
A-5-20	53.3	9100	110	19	17	5.0
A-12-20	35.0	16000	270	20	21	10

a) <sup>1</sup>H-NMRより決定

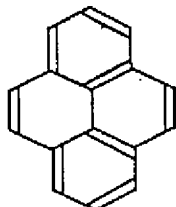
b) 動的光散乱(数平均)より決定

【0023】〔実施例2〕ミセル形成  
実施例1で合成したブロックコポリマーを水または適当な緩衝液に濃度で0.01から0.1%(W/V)になる様に溶解する。これらの溶液中のミセル形成を動的光散乱による粒度分布測定により確認した結果を図1に示す。また、表1には、これらのミセルの粒径、臨界ミセル濃度をあわせて示した。

【0024】〔実施例3〕ミセル中へのビレンの導入  
次式IV:

#### 【0025】

#### 【化6】



IV

【0026】で示されるビレンは水に難溶な為所定量のビレンをアセトンに溶かす。溶解後、窒素雰囲気下でアセトンを除去し、これに蒸留水中各濃度のPEO-PBLA(A-5-10)ミセル溶液を加える。

1. 攪拌による導入

るものではない。

〔実施例1〕β-ベンジル L-アスパルテート N-カルボン酸無水物(1.99g)を、N、N-ジメチルホルムアミド(以下、DMFとする)3mlに溶かして、クロロホルム15mlを加える。片末端メトキシ片末端アミノ基のポリエチレンオキシド(分子量5000)4.00gをクロロホルム15mlに溶かしてその溶液をβ-ベンジル L-アスパルテート N-カルボン酸無水物溶液に加える。26時間後に、反応混合液を330mlのジエチルエーテルに滴下して沈澱したポリマーをろ過で回収してジエチルエーテルで洗浄した後に真空中で乾燥してポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル L-アスパルテート)ブロックコポリマー(以下、PEO-PBLAとする)(A-5-10)を得る。収量5.13g(91%)。表1に合成したブロックコポリマーの組成例をまとめる。

#### 【0022】

#### 【表1】

上記の混合液を二日間攪拌して、ビレンをミセル内へ導入する。

#### 【0027】2. 加熱による導入

上記の混合液を2時間、80℃に加熱し、ビレンをミセル内へ導入する。

#### 3. 超音波による導入

上記の混合液を15秒間、超音波にかけてビレン内へ導入する。

#### 4. DMFによりPEO-PBLAミセル内のPBLAセグメントを膨張させての導入

上記により、アセトンを除去した後、これにミセル溶液中30%分のDMFを最初に加え、次に全体で各濃度になるような蒸留水中のPEO-PBLAを加える。これを15時間攪拌し、その後Spectrapor 6透析膜(分子量分画=1000)を用いて水中で15時間透析する。この際にビレンをミセル内へ導入する。

【0028】図2に示す蛍光スペクトルの強度の増大から明らかな様に、いずれの方法においても、ミセル内へのビレンの取込みが確認された。図中、No. 1~8はそれぞれのポリマー濃度におけるビレンの蛍光スペクトルを示す。また、図3には、これらの方法にもとづくビレンの取り込み量を比較したが、加熱による導入方におい

てピレンの水への飽和溶解量の約250倍という高い導入量が達成された。表2には、水からPEO-PBLA (A-5-10) ミセルへのピレンの分配係数を示した。

【0029】

【表2】

表2 ポリエチレンオキシド-ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート) ブロックコポリマーミセル溶液へのピレンの分配係数

ピレンの導入法	分配係数 (K <sub>n</sub> )
攪拌	17000
80℃への加温	21000
超音波	17000

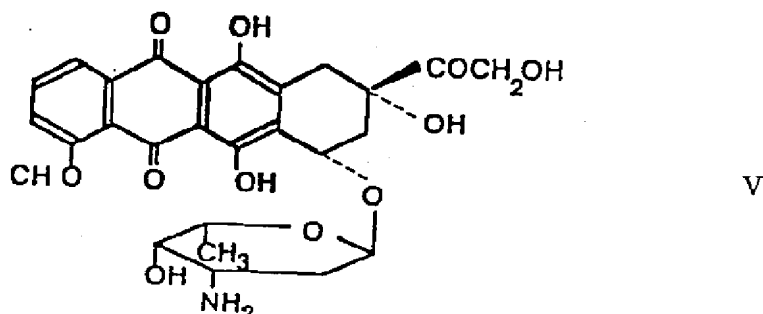
【0030】〔実施例4〕アドリアマイシン塩酸塩5mgとPEO-PBLA (A-12-20) 5mgとを5mlの0.1Mトリス緩衝液(pH9.1)に加える。その後、攪拌及び超音波処理を行うことによって、ミセルへのアドリアマ

イシンの可溶化を行う。

次式V:

【0031】

【化7】



【0032】で示されるアドリアマイシンは、単独では、pH9.1のトリス緩衝溶液には溶けないが上記の操作を行うことによって、完全に溶解させることが可能である。図4に示す様に、アドリアマイシンは、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)の排除体積にあらわれ、ミセル中に効率良く取り込まれていることがわかる。なお、測定は、アドリアマイシンの特性吸収波長である485nmで行った。図中の数字は溶出体積を示し、1.792はミセル、3.292は単独ポリマー、9.300はアドリアマイシンの単独体をそれぞれ示す。

【0033】〔実施例5〕アドリアマイシン塩酸塩14mgをDMF 4mlに溶解し、トリエチルアミン4.4μlを加え、PEO-PBLAブロックコポリマー(A-12-20)を20mg加えて10分間攪拌した後、蒸留水に対して15時間透析する。得たものは動的散乱測定により重量平均直径55nmの高分子ミセルを形成していることがわかつ

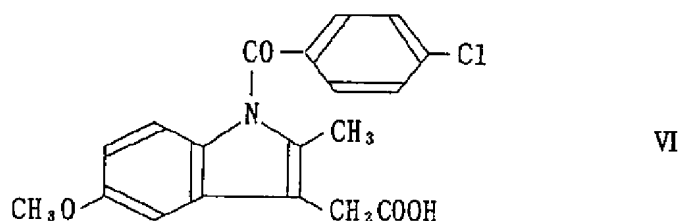
た。また、図5には485nmで検出した高分子ミセルのゲルろ過クロマトグラフィーを示す。ゲルの排除体積(4.2~4.3ml)にミセルとして流出することから、アドリアマイシンがミセルに取り込まれていることがわかる。図6には、牛胎児血清を容積比で1:1存在下に5時間置いた後のゲルろ過クロマトグラフィーを示す。血清自体をダルベッコのリン酸等張液(pH7.4)と容積比1:1で混合したもの(図7)には存在しないゲルの排除体積に流出するピークが減少していないことから、血清存在下においてもアドリアマイシンはミセルに安定に保持されることがわかる。

【0034】〔実施例6〕

次式VI:

【0035】

【化8】



【0036】で示される抗炎症剤インドメタシン15mgを4mlのDMFに溶解し、PEO-PBLAブロックコポリマー（A-12-20）を20mg加えて15時間攪拌した後、0.1Mリン酸緩衝液（pH7.4）に対して3時間透析する。引き続いて水に対して6時間透析する。得たものは動的光散乱測定により重量平均直径56nmの高分子ミセルを形成していることがわかった。また、図8にはインドメタシンの特性吸収である312nmで検出したゲルろ過クロマトグラフィーを示す。ゲルの排除体積にミセルとして流出することから、インドメタシンがミセルに取り込まれていることがわかる。DMF：蒸留水＝7：3の混合溶媒中での312nmの吸収測定より、ミセル内に取り込まれたインドメタシンは0.76mgであった。

【図面の簡単な説明】

【図1】ポリエチレンオキシド-ポリ（ $\beta$ -ベンジル-L-アスパルテート）ブロックコポリマー（A-5-1

0）の水溶液中での高分子ミセルの粒径分布を動的レーザー光散乱計により測定した結果を示す図である。

【図2】高分子ミセルの内核に取り込まれたときの蛍光スペクトルの変化を示す図である。

【図3】様々なブロックコポリマー濃度における3つの方法によるビレンの取り込み量を示す図である。

【図4】アドリアマイシンの高分子ミセルへの取込みをゲルパーミエーションクロマトグラフィーにて測定した結果を示す図である。

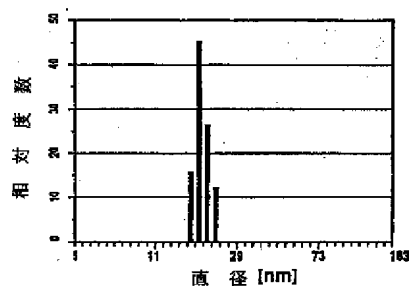
【図5】高分子ミセルのゲルろ過クロマトグラフィーを示す図である。

【図6】牛胎児血清を体積比1：1存在下に5時間置いた後のゲルろ過クロマトグラフィーを示す図である。

【図7】血清のクロマトグラフィーを示す図である。

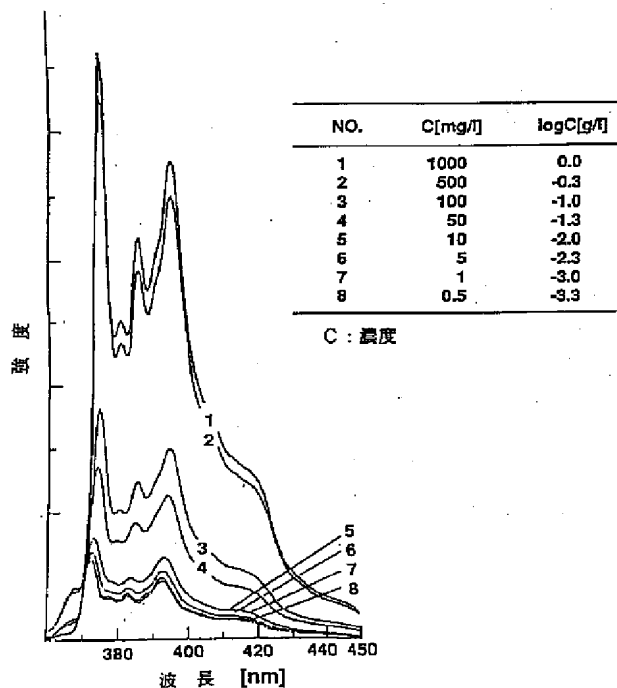
【図8】インドメタシンの特性吸収である312nmで検出したゲルろ過クロマトグラフィーを示す図である。

【図1】



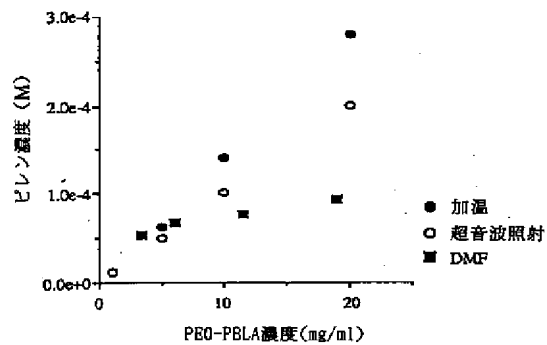
ブロックコポリマーミセル（A-5-10）の粒度分布

【図2】



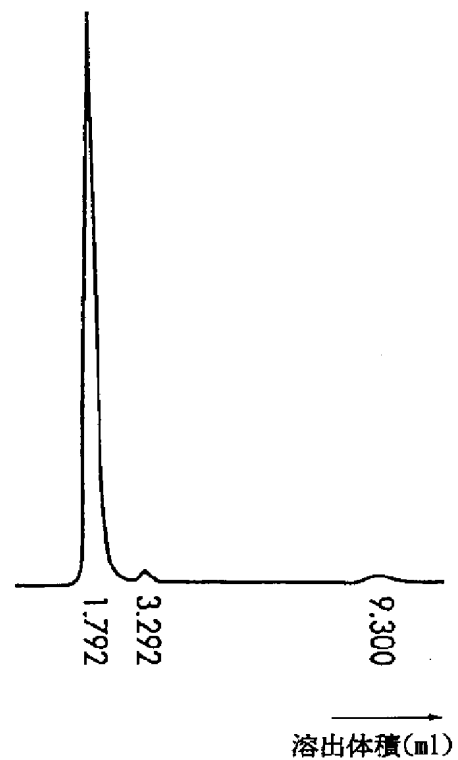
ブロックコポリマーミセル（A-5-10）共存下におけるビレン水溶液（ $6 \times 10^{-7}$ M）の蛍光スペクトル  
励起波長 339 nm

【図3】



ブロックコポリマーミセル (A-5-10) 中へのビレンの取込み量に及ぼす導入法およびブロックコポリマー濃度の効果

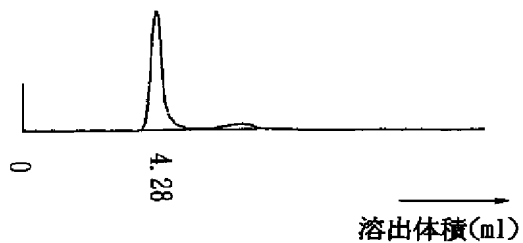
【図4】



アドリアマイシン導入ミセルのGPC

カラム : Asahipak GS-510M  
 流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.4)  
 流速 : 1.0ml/min  
 アドリアマイシン濃度 : 10 μg/ml

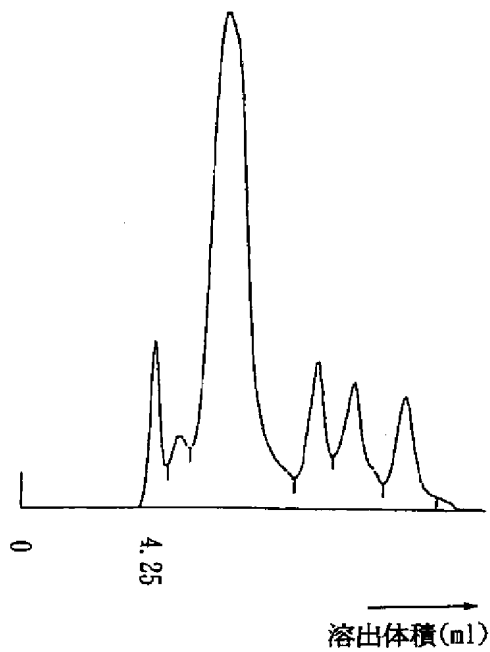
【図5】



カラム : Asahipak GS-520H  
 流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.4)  
 流速 : 1.0ml/min  
 検出 : 485nm

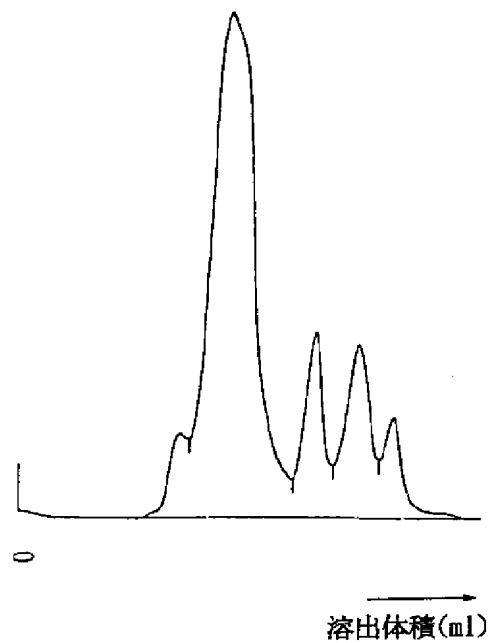


【図6】



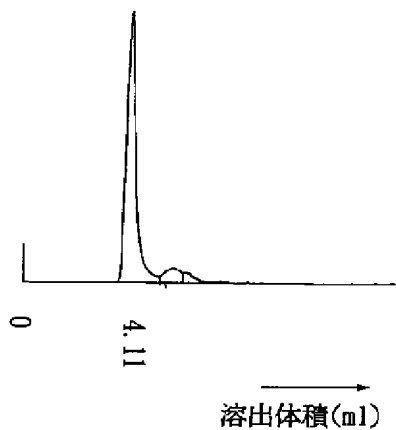
カラム : Asahipak GS-520H  
 流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)  
 流速 : 1.0ml/min  
 検出 : 485nm

【図7】



カラム : Asahipak GS-520H  
 流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)  
 流速 : 1.0ml/min  
 検出 : 485nm

【図8】



カラム : Asahipak GS-520H  
 流出溶媒 : 0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)  
 流速 : 1.0ml/min  
 検出 : 312nm

【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 8 月 3 1 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

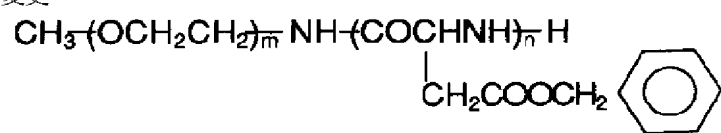
【補正対象項目名】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正内容】

【 0 0 1 6 】

【化 5】



【III】